

---

# Panik Bozukluğunun Nörobiyolojisi

Serap Erdoğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Panik bozukluğu (PB) kişide kendiliğinden ve beklenmedik bir anda ortaya çıkan, şiddetli iç sıkıntısı ile buna eşlik eden bedensel ve bilişsel belirtilerden oluşan ve ataklarla seyreden bir hastalıktır. Panik atağını oluşturan belirtiler pek çok durumda ve hastalıkta görülebildiğinden, panik bozukluğu tanısının koyulabilmesi için bu atakların kendiliğinden ve bir anda ortaya çıkıyor olması ve yineleyici bir karakter sergilemesi önemlidir. Belirtilerin kısa sürede en yoğun haline ulaştığı ve ardından genellikle 10-15 dakika içinde azalarak kaybolduğu bilinmektedir. Ancak bu yaşantının yarattığı tedirginlik ve ruhsal gerginlik hali çok daha uzun sürebilmekte, kişi sürekli olarak yeni bir atak yaşayabileceğine dair beklenti anksiyetesi içine girebilmektedir. Ataklar sırasında yaşanan belirtiler kişide “aklına kaçıracağı”, “kalp krizi geçireceği”, “kontrolünü kaybedeceği” gibi olumsuz düşünceler yaratabilir ve kişi ataklardan ve sonuçlarından kaçınabilmek için bazı davranış değişiklikleri geliştirir. DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuel for Mental Disorders) sınıflamasında panik bozukluğu agorafobi belirtilerinin eşlik edip etmemesine göre ayrılmaktadır. Genel olarak evden ayrılmaktan, yalnız kalmaktan ve yardım alınamayacak bir ortamda bulunmaktan korkma anlamına gelen agorafobide hastalar bu tür koşullarda panik atağı yaşamaktan korkmaktadırlar. ICD-10’da (International Classification of Diseases) ise agorafobi panik bozukluğundan ayrı olarak fobik bozukluklar grubunda yer almaktadır.

Etiyolojiyi belirlemeye yönelik çalışmalarda psiko-dinamik ve biyolojik faktörler üzerinde durulmaktadır. Psikoanalitik çalışmalarda anksiyete idden kaynaklanan dürtüler ve süperego arasındaki çatışmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Yine erken gelişim dönemlerinde bakım verenle güvenli bağlanma geliştiremeyen kişilerde ileriki yaşamda anksiyete duyarlılığı gelişebildiği belirtilmektedir. Ataklar kendiliğinden ortaya çıkıyorsa da ayrıntılı görüşmelerle genellikle hastalığın başlangıcından önceki aylarda kişiyi etkileyen önemli bir yaşam olayının varlığı tespit edilebilir.

Anksiyete bozuklukların nörobiyolojisini araştıran çalışmalarda genel olarak genetik etkenler, beyin işlevlerini düzenleyen nörotransmitter sistemleri ve nöroanatomik oluşumlar üzerinde durulmaktadır. Panik bozukluğu alanında yapılan çeşitli hayvan deneyleri, genetik araştırmalar ve görüntüleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

## GENETİK ÇALIŞMALAR

Panik bozukluğunda diğer anksiyete bozukluklarında da görülebildiği gibi ailesel kümelenme söz konusudur. Çeşitli çalışmalarda farklı rakamlar verilmekle birlikte, hem genetik bir yatkınlığın hem de benzer çevresel koşullara maruz kalmanın panik bozukluğu olan bireylerin yakınlarında hastalığın görülme riski ve ortaya çıkma oranlarını sağlıklı kontrollere göre yükseltebildiği bilinmektedir. Birinci derece akrabalarda görülme oranı %10.7 ile

%20.5 arasında değişebilmekte, monozigot ikizlerde konkordans %40'lara ulaşabilmektedir (Gorwood ve ark. 1999, Weissman 2000). Monozigot ikizlerde oranların çok yüksek olmaması hastalığın sadece genetik etkenlerle belirlenmediğini göstermektedir. Ailesel kalıtımın erken başlangıçlı ve solunum belirtilerinin eşlik ettiği vakalarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Yeni ve alışılmadık uyarılara karşı korku duyma olarak tanımlanabilen davranışsal inhibisyon belirtileri gösteren çocukların ileriki yaşamlarında panik bozukluğu dahil hemen hemen tüm anksiyete bozukluklarının ortaya çıkmasına daha yatkın oldukları gösterilmiştir (Biederman ve ark. 1990, Goldstein ve ark. 1997).

Genetik çalışmalarda özellikle bazı kromozom lokusları üzerinde durulmaktadır. 1, 2q, 3, 7, 9, 10q, 11p, 12q13, 15q ve 22. kromozomlar panik bozukluğunda çalışılmış kromozomlar arasında yer almaktadır (Fyer 2006, Ise 2003, Hamilton 2002, Crowe 2001, Gelernter 2001, Smoller 2001, Kennedy 1999, Kvetnansky 2004). Kimi çalışmalarda cinsiyet farkının dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır. Panik bozukluğunun etyolojisinde önemli role sahip olan nörotransmitter sistemleri de genetik çalışmalarda sıkça ele alınmaktadır. Panik bozukluğu alanında çalışılan bazı nörotransmitter ve reseptör gen polimorfizimleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Unschuld 2007, Maron 2007, Hettema 2006, Lam 2005, Maron 2005, Domschke 2004, Hosing 2004, Olsson 2004, Rothe 2004, Woo 2004, Woo 2002).

### PANİK BOZUKLUĞUNUN NÖROANATOMİSİ

Panik bozukluğunda görülebilen belirtilerin bazı durumlarda hayvanlarda da görülebilen korku duygusu, kaçınma ve kaçma gibi davranışlarla olan ilişkisinden yola çıkılarak hastalık belirtilerinin beyinde hangi bölge ve yollarla bağlantılı olduğu açıklanmaya çalışılmıştır. Her ne kadar hayvanlardaki belirtilerin insana ait bir hastalığı birebir karşılması mümkün olmasa da ortak bazı özelliklerden yararlanılmaktadır. Öyle ki hem hayvanlarda hem de insanlarda hoş olmayan bir uyarının nötr bir uyarana birlikte verilmesi, bir süre sonra sadece nötr uyarana karşı da anksiyete belirtilerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Koşullu

korku (conditioned fear) adı verilen bu durum anksiyete bozukluklarının araştırılmasında temel teşkil etmektedir. İlk olarak 1989'da Gorman ve ark. PB etiyolojisinde nöroanatomik hipotezi ortaya atmışlardır. Buna göre PB serotonerjik ve noradrenerjik yolları içeren ve solunum kontrolünün sağlandığı beyin sapındaki bozukluktan köken almakta, limbik sistem yapılarının uyarılmasıyla beklenti anksiyetesi oluşmakta ve prekortikal aktivasyonla da fobik kaçınma davranışları ortaya çıkmaktadır (Gorman ve ark. 2000).

Beyinde korku ile ilgili yanıtlardan sorumlu bölge amigdaladır. Amigdala medial temporal lobda yerleşim gösteren, ve on üç adet nukleus içeren bir oluşumdur. Özellikle bazal amigdala, lateral amigdala ve santral nukleusu korku ile ilgili olaylarda yer almaktadır. Duyusal talamustan alınan uyarılar lateral amigdalaya, oradan da santral nukleusa iletilir ki bu kısa devre/halka (short loop) olarak bilinir. Bazal amigdala lateral amigdala ve santral nukleus arasında bağlayıcı bir işleve sahiptir. Uzun devrede ise uyarılar duyuşal korteks, prefrontal korteks ve insuladan lateral amigdalaya gelmektedir. Lateral amigdalanın korku koşullanmasında bellek oluşumu ve plastisiteden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bellek oluşumunda rol alan mekanizma LTP'dir (long term potentiation). LTP'de NMDA reseptörleri ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının uyarılması önem taşıdığından bu reseptörlerin bloke edilmesinin korku yanıtını engelleyebileceği düşünülmüş ve bazı çalışmalarda bu gösterilmiştir (Garakani ve ark. 2006). Korku yaratan uyarılar amigdalaya geldiğinde buradan beyin sapına ve hipotalamusa uzanan çeşitli yollar aracılığıyla hormonal ve davranışsal yanıtların ortaya çıkması sağlanır. Amigdaladan lokus seruleusa noradrenerjik, Raphe nukleusuna serotonerjik, ventral tegmental alana dopaminerjik projeksiyonlar uzanmakta, santral nukleusunda yer alan nöronların ürettiği kortikotropin salgılatıcı faktör ile de hem bu nöronlar hem de hipotalamustaki çeşitli bölgeler uyarılmaktadır (Gorman ve ark. 2000). Beyindeki "panik devresi"nde hipotalamusun anahtar bir rolü vardır. Özellikle dorsomedial hipotalamusun uyarılması kalp atım hızı, kan basıncı ve solunum hızının artmasına, anksiyete duygusu ile birlikte kaçma davranışının gelişmesine neden olmaktadır (Shekhar ve ark. 2006).

**Tablo 1.** Panik bozukluğu hastalarında genetik çalışma yapılan bazı nörotransmitter sistemleri ve olası ilişkiler

Nörotransmitter/ Nörohormon	Gen	İlişki	Cinsiyet farklılığı
Serotonin (5-HT)	5-HTR <sub>2A</sub> (reseptör 2A) tek nükleotid polimorfizmi	T allel sayısı ile belirti şiddeti	(-)
	5-HTR <sub>2A</sub> (reseptör 2A) tek nükleotid polimorfizmi	AT haplotipi ile düşük PB riski	(-)
	5-HT <sub>2A</sub> (reseptör 1A) promotor polimorfizmi	Agorafobili vakalarla	(-)
	5-HTTLPR (transporter)	L/L alleli ile yüksek PB riski	(-)
	TPH <sup>21</sup> tek nükleotid polimorfizmi	Eş tanı bulunmayan saf PB vakalarıyla	(+) kadınlarda
Katekolaminler	COMT <sup>2</sup> 158val	Beyaz ırkta yüksek PB riski	(+) kadınlarda
	COMT 158met	Sarı ırkta yüksek PB riski	(+) kadınlarda
	COMT	L/L alleli ile yüksek PB riski ve tedaviye düşük yanıt	?
	MAOA <sup>3</sup> promotor bölgesi	Uzun allel genotipi ile agorafobili vakalar arasında	(+) kadınlarda
Dopamin	DRD1 (reseptör D1) tek nükleotid polimorfizmi	CAA haplotipi düşük PB riski	(-)
GABA	GAD <sup>41</sup> tek nükleotid polimorfizmi	Anksiyete bozuklukları ve major depresyonla olası ilişki	(-)
	Periferik benzodiyazepin reseptörü	Olası PB riski	(-)
Adenozin	ADORA2A (reseptör 2A) tek nükleotid polimorfizmi	Batı toplumunda agorafobili ya da agorafobisiz PB	(-)
Kolesistokinin (CCK)	CCK-B reseptör gen tek nükleotid polimorfizmi	Olası PB riski	(-)
Anjiyotensin	ACE <sup>5</sup> I/D polimorfizmi	ACE I alleli	(+) erkeklerde

<sup>1</sup>triptofan hidroksilaz, <sup>2</sup>katekolamin-O-metil transferaz, <sup>3</sup>monoamin oksidaz, <sup>4</sup>glutamik asit dekarboksilaz, <sup>5</sup>anjiyotensin konverting enzim

Hipotalamusun lateral çekirdeğinin uyarılması sempatik deşarja, paraventriküler çekirdeğinin uyarılması ise adrenokortikoid salgılamasında artışa yol açmaktadır. Amigdaladan parabrakial çekirdeğe gelen uyarılar solunum hızını artırarak buna bağlı belirtileri ortaya çıkarmakta, periakvaduktal gri alana gelenler ise fobik kaçınmanın hayvanlardaki eşdeğeri olabilen dona kalma ve savunma davranışlarının oluşmasını sağlamaktadır (Gorman ve ark. 2000, Mezzasalma ve ark. 2004).

Periakvaduktal gri alan üzerine serotonerjik sistemin baskılayıcı etkisi olduğu belirtilmektedir. Spontan gelişen panik ataklarda dorsal Raphe çekirdeğinin baskılayıcı etkisinin ortadan kalktığı düşünülmektedir

Amigdalanın beyin sapı ve duyuşal talamustan doğrudan uyarılar alması tehlike yaratan durumlara hızlı bir şekilde yanıt verilebilmesini sağlamaktadır. Ancak bu yapıların dışında amigdala kortikal bölgelerle de bağlantılar içermektedir ve duyuşal

bilginin işlenmesi ve değerlendirilmesi bu yolla olmaktadır. Kortikal süreçlerdeki bir bozukluk durumunda uyarının yanlış değerlendirilmesi ve buna bağlı olarak da uygunsuz yanıtların görülmesi mümkün olabilir. PB'de ortaya çıkan belirtilerin bir kısmının kortikal süreçlerle beyin sapı işlevlerinin düzenlenmesindeki bir bozukluk sonucu amigdalanın aşırı uyarılması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (Mezzasalma ve ark. 2004).

### PROVOKASYON ÇALIŞMALARI

Bazı maddelerin panik bozukluğu olan hastalarda atakları başlatıcı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Provokasyon çalışmalarının temelinde bu maddelerle deneysel olarak panik ataklarının oluşturulması yatmaktadır. Panik oluşturucu bir madde atağın hem fiziksel hem emosyonel belirtilerini oluşturabilmeli, her uygulandığında benzer sonuçlar verebilmeli, hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük dozlarda etki gösterebilmeli ve tedavide kullanılan ajanlarla etkileri ortadan kaldırılabilmelidir.

Provokasyon ajanları iki grupta incelenebilir. Solunumsal panik oluşturucuların herhangi bir nörotransmitter sistemi ile özgül olarak ilişkileri yoktur ve HPA eksenini etkilemezler (ör: sodyum (D, L) laktat, sodyum D-laktat, sodyum bikarbonat, karbondioksit). Uygulandıklarında nefes darlığı ve boğuluyor olma duygusuna yol açarlar. İkinci grup provokasyon ajanları ise, solunumla ilişkili belirtilere neden olmazlarken, HPA ekseninin etkinliğinde artış yaratırlar (örn. yohimbin, M-klofenil piperazin, fenfluramin). HPA eksenini ile ilişkili anksiyete oluşturucuların beklenti anksiyetesi ya da duruma bağlı panik ataklarını incelemek için daha uygun modeller oldukları düşünülmektedir (Topçuoğlu ve ark. 2005). Bazı panikojenlerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekte ya da her iki grupta da yer alabilecekleri düşünülmektedir (doksapram, kafein, CCK).

Bilinen bazı panikojen maddelerin özellikler aşağıda özetlenmektedir.

#### Sodyum D, L ve D laktat

Provokasyon çalışmalarında kullanılan maddelerin başında gelmektedir. Panik bozukluğu hastalarında sodyum laktat ile %65-85 arasında değişen oranlar-

da panik atağı olduğu belirtilmekte, öyküsünde panik atağı olmayan kişilerde ise atak yaratma oranının oldukça düşük olduğu görülmektedir (Gorman ve ark. 2000, Cowley ve Arana 1990).

Sodyum laktatın panik belirtilerini hangi mekanizmalar üzerinden oluşturduğu pek çok çalışmada incelenmiştir fakat henüz kesinlik kazanan bir açıklama yoktur. Laktatın kan beyin bariyerini geçen bir madde olduğu bilinmektedir. Beyinde laktatın karbondioksite dönüştüğü, bu şekilde oluşan hiperkapnik ortamın kemoreseptörleri uyararak panik atağını başlattığı düşünülmektedir. Bununla birlikte sodyum D laktatın karbondioksite metabolize olmaması, bu açıklamayı da yetersiz bırakmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini üzerinde de durulmuş ancak etkileşim belirlenmemiştir (Topçuoğlu ve ark. 2005). Beyinde subfornikal organın da sodyum laktatın panik atağı oluşturucu etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu bölge anjiyotensin II içermekte ve hipotalamusa yaygın projeksiyonlar göndermektedir (Shekhar ve ark. 2006).

Sodyum bikarbonat da bir diğer panikojen madde olarak ele alınmaktadır. Sodyum laktatın PB hastalarında, metabolizması sonucu oluşan bikarbonat üzerinden etki ettiği düşünülmüş ancak sodyum laktatın bikarbonata göre daha potent bir panikojen olduğu sonucuna varılmıştır (Gorman ve ark. 2000).

#### Karbondioksit

Panik atakları sırasında kalp ve solunum hızında artış gözlenmesi karbondioksitle (CO<sub>2</sub>) ilgili çalışmalara hız kazandırmıştır. PB bulunan bireylerin CO<sub>2</sub> düzeyindeki değişimlere karşı sağlıklı bireylere göre daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Donald Klein'ın öne sürdüğü yanlış boğulma alarmı görüşüne göre PB hastalarında santral kemoreseptörlerin artmış duyarlılığı nedeniyle CO<sub>2</sub>'in fazla yükselmediği durumlarda bile bu alarm devreye girebilmekte ve hastalar hiperventilasyonla CO<sub>2</sub> düzeylerini düşürmeye çalışmaktadır (Yüksel 2002). Ancak hiperventilasyonla sağlanan hipokapni kan damarlarında daralmaya ve böylelikle kan akımında azalmaya neden olmakta, bunun sonucunda da nöronlarda anaerobik glikoliz kullanılarak laktat oluşturulmaktadır. Bu da belirti-

lerin daha da artmasına neden olarak kısır döngü yaratabilmektedir. Yine hipokapninin neden olduğu baş dönmesi, mide bulantısı, titreme gibi belirtiler de kişinin kötü bir şey yaşadığına dair yanlış inancını pekiştirmekte ve belirtileri şiddetlendirmektedir. Bununla birlikte beyin santral korku devresinin kemoreseptör duyarlılığından daha önemli bir rolü olduğunu ve CO<sub>2</sub> ile gelişen panik belirtilerinin genel bir korku yanıtından daha geniş anlamda, amigdaladaki nöral korku devrelerini de içerdığını öne süren araştırmacılar da vardır (Gorman ve ark. 2001).

Coryell ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada sadece PB hastalarının değil, birinci derece akrabalarında PB bulunan bireylerin de CO<sub>2</sub> inhalasyonu sonrası kontrol grubuna göre daha yüksek oranlarda anksiyete belirtileri geliştirdiklerini göstermiştir (Coryell ve ark. 2006). Ancak CO<sub>2</sub> duyarlılığının PB gelişiminde ailesel bir risk faktörü olarak görülemeyeceği de belirtilmektedir (Pine ve ark. 2005).

### **Doksapram**

Doksapram hem PB hastalarında panik atağını tetikleyebilen, minimal santral sinir sistemi etkilerine sahip bir maddedir. Sağlıklı kontrollerle ve PB hastalarıyla yapılan bir karşılaştırma çalışmasında doksapram her iki grupta da prolaktin ve kortizol düzeylerinde benzer seviyelerde artışa neden olmuş ancak sadece PB hastalarında panik atağı gözlenmiştir (Gutman ve ark. 2005). Hiperventilasyona neden olan doksapramın hayvan modellerinde amigdala özellikle de santral nukleustaki nöronlarda aktivasyona yol açtığı gösterilmiştir (Sullivan ve ark. 2003).

### **M-klorofenil piperazin ve fenfluramin**

M-klorofenil piperazin (mCPP) ve fenfluramin serotonerjik sistem üzerinden etki eden ve bu sistemin anksiyete bozukluklarındaki yerine işaret etmektedir. mCPP 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör agonisti etkili bir madde olup anksiyete bozukluğu bulunana hastalarda panik ataklarına neden olabilmektedir. Van Veen ve ark.'nın (2007) yaptığı bir çalışmada 0.1 mg/kg mCPP'nin hızlı intravenöz uygulamasının ardından PB hastalarında %85, sosyal anksiyete bozukluğu hastalarında %14 oran-

larında panik atakları izlenirken sağlıklı kontrollerde anksiyete belirtisi gelişmemiştir. Fenfluramin ise serotonin salgılatıcı bir ajandır. Mortimore ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada fenfluramin uygulanmasının anksiyete belirtilerine yol açtığı ancak %7 CO<sub>2</sub> ardından verilen fenfluraminin anksiyete belirtilerini azalttığı, buradan da serotoninin patolojik anksiyetede iki yönlü bir role sahip olduğu sonucuna varıldığı belirtilmektedir (Mortimore ve ark. 2000). Her iki maddenin de anksiyete oluşturmalarının postsinaptik 5-HT reseptörlerindeki aşırı duyarlılaşma üzerinden olduğu düşünülmektedir (Kent ve ark. 2000).

### **Yohimbin**

Yohimbin noradrenerjik sistemde otoreseptör olarak iş gören  $\alpha_2$  reseptörlerinin antagonistidir. Bu reseptörlerin baskılanması noradrenalin üzerindeki inhibisyonu kaldırarak noradrenalin miktarını artırır. Bu da PB hastalarında daha fazla olmak üzere anksiyete belirtilerinin, kalp atım hızı ve kortizol düzeylerinin artışına neden olmaktadır (Yüksel 2002).

### **Kafein**

Adenozin reseptör antagonizması etkisine sahip kafeinin anksiyete belirtileri ortaya çıkarmasında bu mekanizmanın ve laktat düzeylerinde yarattığı yükselmenin etkili olduğu düşünülmektedir. Adenozinin noradrenalin üzerindeki baskılayıcı etkisinin kafeinle ortadan kaldırılması lokus seruleus aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca solunumu uyarıcı etkisi ve kortizol salgılanmasını artırıcı etkileri de vardır. 480 mg kafeinle yapılan bir çalışmada bu dozda PB hastalarının %58.6'sında, panik atakları olan major depresyon hastalarının %44.4'ünde, sağlıklı kontrollerin ise sadece %1'inde atak izlendiği belirtilmiştir (Nardi ve ark. 2007).

### **Flumazenil**

Benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenilin PB hastalarında panik ataklarını tetiklediği bilinmektedir. Normalde tek başına verildiğinde etkili olmadığı, benzodiazepin varlığında etki gösterdiği düşünülen flumazenilin anksiyolitik ya da

anksiyojenik etki gösterebilmesi, endojen benzodiazepin reseptörlerine ligand olarak bağlanma ya da çevresel strese bağlı olarak benzodiazepin reseptörlerinin aktivitesini değiştirme gibi mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. PB hastalarındaki panikojen etkisinin GABA reseptörlerine olan ters agonistik etki ile gerçekleştiği belirtilmiştir (Nutt ve ark. 1990, Graeff ve ark. 2005).

## NÖROTRANSMİTTER SİSTEMLERİ

### Noradrenalin

Lokus seruleus beyinde noradrenalinden (NA) en zengin olan bölgedir. Hayvan deneylerinde lokus seruleusun hayvanın çevresinden gelen yeni, beklenmedik ve ağrılı olmayan bir uyarana en aktif hale geldiği, hayvanın uyarılmamış durumda, sadece oturur ve sakin bir şekilde etrafını izlerken ise en az aktif durumda olduğu gösterilmiştir. Bu bölgenin deneysel uyarımı anksiyeteye neden olmaktadır. PB hastalarında NA metaboliti olan 3-metoksi-4-hidroksi fenilglükol (MHPG) düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek ya da farklı olmadığını gösteren çalışmalar vardır (Garvey ve ark. 1990). PB hastalarında presinaptik  $\alpha_2$  otoreseptörlerinde duyarlılık artışı olduğu düşünülmektedir.  $\alpha_2$  reseptör antagonisti bir madde olan yohimbin bu hasta grubunda panik ataklarını tetiklerken, agonist etkili klonidinin anksiyolitik etki gösterdiği bilinmektedir. Klonidin büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı özelliğe sahiptir ancak bu özelliğin PB hastalarında çoğunlukla küntleşmiş olduğu bildirilmektedir (Cameron ve ark. 2004). PB hastalarında tedavi öncesi ve altı aylık klomipramin tedavisi sırasında NA ile oluşan platelet agregasyonu, platelet  $\alpha_2$  reseptör yoğunluğu ve lenfosit  $\beta$  reseptör yoğunluğunda sağlıklı kontrollere göre anormalliklerin izlendiği belirtilmiştir (Butler ve ark. 1992). Bu hasta grubunda istirahat halinde katekolamin düzeylerinin normale göre yüksek olduğu ve bu yüksekliğin  $\beta$  reseptör duyarlılığında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (Yüksel 2002).

Yapılan çalışmalarda PB hastalarında atakların olmadığı dönemlerde iskelet kasındaki sempatik aktivitenin normal olduğu ancak bu hasta grubunda ataklar sırasında kalpte adrenalin salınımının olduğu gösterilmiştir (Wilkinson ve ark. 1998).

Ataklar sonucunda oluşan tekrarlayan kortizol yanıtının noradrenalinin adrenaline dönüşümünü sağlayan feniletanolamin N-metiltransferaz (PNMT) enzimini indükleyebileceği düşünülmüştür (Kvetnansky ve ark. 2004).

CO<sub>2</sub> inhalasyonu ile ortaya çıkan anksiyete ataklarının da noradrenerjik mekanizma ile karşılıklı etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir. Lokus seruleustaki noradrenerjik nöronların santral ve periferik kemoreseptörlerden iletiler aldığı ve lokus seruleusun beyinde bir tür kemo-alarm sistemi gibi bir görevi olduğu belirtilmektedir (Bailey ve ark. 2003). Laktat infüzyonu ve kafeinin oluşturduğu panik ataklarında da lokus seruleusta aktivite artışının rol aldığı düşünülmektedir (Lingjaerde 1985, Sahun ve ark. 2006).

### Serotonin

Serotonin (5-HT) içeren nöronların büyük kısmı Raphe nükleusunda yer almaktadır. Beyin sapını orta kısmında yer alan bu oluşum aslında dokuz çekirdek içerir ve her birinden sinir sisteminin farklı bölgelerine uzanan yollar çıkar. Korteks, talamus, bazal gangliyonlar, amigdala, hipokampus, septum ve tegmentum serotonerjik nöronlarla inerve edilmektedir. Limbik sistem, serebellum ve spinal korda giden projeksiyonlar da mevcuttur. Serotonerjik sistemin anksiyete oluşumunda önemli rolü olduğu bilinmektedir ancak farklı mekanizmalar üzerinden etki etmektedir. Öyle ki serotoninin hem anksiyolitik hem de anksiyojenik özellikleri mevcuttur. Serotonindeki akut artış korku ve kaçma davranışını artırır. 5-HT reseptör agonisti olan mCPP ve 5-HT salınımını aktive eden fenfluramin, panikojen ajanlar olarak bilinmektedir. Bununla birlikte PB dahil olmak üzere genel olarak tüm anksiyete bozukluklarının tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) başarılı sonuçlar vermektedir. 5-HT<sub>1A</sub> parsiyel agonisti olan buspiron anksiyolitik etkili bir ilaçtır ancak PB hastalarında tedavi edici rolü bulunmamaktadır. Yine bir 5-HT<sub>1A</sub> agonisti olan ipsapironun akut uygulaması ise panikojen etki göstermektedir. Bir SSGİ olan paroksetin ve serotonin geri alımını arttıran bir ajan olan tianeptinin PB hastalarındaki etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada ise her iki ilacın da %35 CO<sub>2</sub>'e karşı olan duyarlılığı azalttığı belirlenmiştir (Schruers ve Griez 2004). Bu farklı

sonuçlardan yola çıkılarak PB etyolojisinde 5-HT'nin rolüne ilişkin iki farklı hipotez öne sürülmüştür: 5-HT fazlalığı ya da aşırı aktivitesi ile 5-HT miktarında yetersizlik ya da işlev yetersizliği. İlkinde postsinaptik 5-HT reseptörlerindeki duyarlılık artışının da etkili olabileceği düşünülmektedir. SSGİ antidepresanlarla tedavinin başlangıç evrelerinde görülen anksiyete belirtilerini de içeren yan etkilerin gelişmesinden de bu mekanizmanın sorumlu olabileceği düşünülmüştür. 5-HT yetersizliği hipotezinde ise özellikle periakuaduktal gri alanda bu yetersizliğin panik ataklarını kolaylaştırdığı öne sürülmektedir. Yine 5-HT öncülü triptofan ve 5-HT salgılatıcı fenfluraminle anksiyete belirtilerinin yatışabilmesi de eksiklik hipotezini destekler görünmektedir (Maron ve Shlik 2006).

Beynin en yaygın projeksiyon sistemi olan serotonerjik sistem diğer nörotransmitter sistemleri ile de etkileşim içindedir. Lokus seruleustan uzanan noradrenerjik yollar serotonin nöronlarındaki postsinaptik  $\alpha_1$  reseptörlerine etkiyerek 5-HT salınımını arttırdıkları gibi, presinaptik  $\alpha_2$  heteroreseptörleri üzerinden de 5-HT salınımını azaltırlar. Raphe nükleusundan lokus seruleusa giden yollar ise NA salınımını azaltmaktadır. Serotonerjik sistem glutamaterjik talamik ve kortikal yollarda da inhibisyon yapmaktadır. Kontrol ettiği diğer maddeler arasında kortizol, prolaktin, renin, oksitosin, vazopressin ve GH sayılabilir. Akut 5-hidroksitriptofan uygulamasının ardından kortizol düzeyleri artmakla birlikte, uzun süreli SSGİ kullanımının kortikotropin salgılatıcı faktör miktarını azalttığı, bunun da anksiyolitik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

### Dopamin

PB'nda dopaminerjik sistemin rolüne ilişkin kesin kanıtlar yoktur. Literatürdeki bir vaka bildiriminde dopamin agonisti bir madde olan pramipexol uygulamasının ardından panik benzeri belirtilerin görüldüğü, bir başka bildirimde ise dopamin antagonisti metaklopramid tedavisi başladıktan kısa bir süre sonra gelişen yaygın anksiyete bozukluğu anlatılmıştır (Alonso ve Jimenez 2007, Kluge ve ark. 2007). Hayvan deneylerinde dopamin D<sub>2</sub> reseptör blokajının koşullu korkunun sönmesini (extinction) kolaylaştırdığı, bunu bellek üzerine

olan etkileri aracılığıyla yaptığı öne sürülmekte, anksiyete bozukluklarının tedavisinde dopamin antagonistlerin etkili olabileceği söylenmektedir (Ponnusamy 2005).

### $\gamma$ -aminobutirik asit ve glutamat

$\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) beynin en yaygın inhibitör nörotransmitterdir. Bu nedenle GABA işlev bozukluğunun bir çok anksiyete bozukluğunda ortak mekanizmanın bir parçası olduğunu düşündürmektedir. GABA reseptörleri (GABA-A reseptörü) pek çok madde için bağlanma bölgeleri içermektedir. Anksiyolitik etkileri iyi bilinen benzodiazepinler de bu reseptörler üzerinden etki ederler. GABA varlığında reseptöre bağlanan benzodiazepinler hücredeki klor kanallarını açarak hücre membranının uyarılmasını güçleştirirler. Bu mekanizmanın anksiyolitik etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Panik olgularında tüm beyinde benzodiazepin bağlanma bölgelerinde genel bir azalma izlenmekte, azalmanın daha belirgin olarak sağ orbitofrontal korteks ve sağ insulada olduğu belirtilmektedir (Yüksel 2002). GABA-A reseptörlerinin yanı sıra GABA-B reseptörlerinin de anksiyete oluşumunda rolü olduğu belirtilmektedir. Sıçanlarda periakuaduktal gri alana GABA-B reseptör agonisti baklofen uygulanmasının da benzodiazepinler gibi kaçma davranışını inhibe ettiği gösterilmiştir (Bueno ve ark. 2005). Yapısal olarak GABA'ya benzeyen bir antikonvülzan olan gabapentinin PB tedavisinde kullanımının olumlu sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar da vardır (Pande ve ark. 2000).

Sıçanlarda dorsomedial hipotalamusta (DMH) GABA sentezinin inhibisyonunun ardından intravenöz olarak uygulanan sodyum laktatın anksiyete belirtilerine yol açması üzerine oluşturulmuş panik bozukluğu modelleri mevcuttur (Shekhar ve ark. 2006). Glutamat eksitatör etkili bir nörotransmitter olup, panik belirtilerinin oluşmasında GABAerjik sistemle karşılıklı bir ilişki içinde oldukları düşünülmektedir. Bazal durumda DMH'taki nöronların glutamaterjik uyarılmışlığının GABAerjik inhibisyonla dengelendiği bilinmektedir. GABA sentez inhibitörü bir madde olan L-alilyglisin verilerek GABA miktarı azaltıldığında glutamaterjik uyarı baskın hale gelmekte ve

anksiyete belirtileri ortaya çıkmaktadır. Presinaptik metabotropik glutamat otoreseptörlerinin aktive edilemesi ile glutamat miktarının azaltılması ise bu etkiyi tersine çevirebilmektedir. DMH'ta GABA sentez inhibisyonunun ardından verilen laktatla geliştirilen panik modelinde glutamatın NMDA reseptörlerinin rol aldığı belirtilmektedir (Jhonson ve Shekhar 2006).

### **Kolesistokinin**

Mide barsak sisteminden salgılanan ve doygunluğu haber veren bir hormon olan kolesistokinin beyinde de nörotransmitter olarak iş görür. Kolesistokininin G proteinleriyle çalışan CCK-A ve CCK-B adı verilen reseptörleri vardır, CCK-A daha çok çevre dokularda ve hipotalamusta bulunurken CCK-B korteks, amigdala, hipokampus ve nükleus akumbenste yoğun olarak bulunmaktadır. Anksiyete bozukluklarında CCK-B reseptörlerinin aşırı duyarlı olduğu bildirilmiştir. CCK-B reseptör agonisti olan CCK-4 ve sentetik bir CCK-4 analogu pentagastrin uygulanan PB hastalarında panik atakları izlendiği bilinmektedir. Yine PB hastalarında sağlıklı kontrollere göre lenfosit CCK düzeylerinin daha düşük olduğu izlenmektedir (Kennedy ve ark. 1999). CCK-B reseptör antagonisti olan L-365,260'ın ise CCK-4 ve pentagastrin ile oluşturulan anksiyete ataklarını engellediği belirtilmektedir. Bir diğer CCK-B antagonisti olan CI-988'in ise anksiyolitik etkilerinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (Topçuoğlu ve ark. 2005).

CCK-B ile yapılan çalışmaların yanı sıra CCK-A'nın da anksiyete oluşumundaki rolü üzerinde durulmaktadır. CCK-A reseptörünün bulunmayışının sıçanlarda anksiyojen etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte Ise ve ark.'nın (2003) yaptıkları bir çalışmada CCK-A reseptör geninin Pst I polimorfik bölgesi sağlıklı kontroller ve PB hastaları arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

### **GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI**

Beyin görüntüleme çalışmalar hastalıkların nöro-biyolojik temellerini aydınlatmada önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte PB'nin doğası nörogörüntüleme çalışmalarına bazı kısıtlılıklar

getirmektedir. Öyle ki, spontan atakları öngörerek çalışma yapmak olanaklı olmadığından, genellikle provokasyon ajanları ile oluşturulan anksiyete atakları sırasında ya da ataksız dönemlerde görüntüleme alınmaktadır. Bu alanda yapılan pek çok çalışma mevcut olup, burada literatürdeki genel bulgularla uyumlu birkaç çalışmadan bahsedilecektir.

SPECT (single photon emission computerised tomography) çalışmaları bölgesel kan akımı değişikliklerini saptamakta kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada PB hastalarında beyin temporal bölgelerindeki kan akımında azalma olduğu ve bu azalmanın belirtilerin şiddeti ile korele olabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark. 2006). Bir başka SPECT çalışmasında bilateral inferior frontal bölgelerde perfüzyon azalması, sağ medial ve superior frontal bölgelerde ise kanlanmada göreceli bir artış olduğu; parietal, superior temporal ve lateral temporal bölgelerde görülen asimetrisini panik belirtileri ile korelasyon gösterdiği bu korelasyonun özellikle sağ beyin aktivasyonu ile ilgili değişikliklere dikkat çektiği vurgulanmıştır. Amigdala aktivasyonu ve lokus seruleus hiperaktivasyonunun inferior frontal bölgelerdeki kan akımı azalmasını açıklayabileceği öne sürülmüştür (Eren ve ark. 2003).

PET (positron emission tomography) beyin metabolizma değişikliklerini göstermede önem taşımaktadır. PET ile yapılan bir çalışmada PB hastalarında orbitofrontal korteksteki kan akımının az olması ile doksaprama verilen anksiyete yanıtı arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (Kent ve ark. 2005). Meyer ve ark.'nın (2003) yaptığı bir çalışmada ise PB hastalarında ataksız dönemde kontrol grubuna göre sol posterior parietal-superior bölgede PET ile ölçülen kan akımı değerleri düşüklük gösterirken, D-fenfluramin ile oluşturulan atak sırasında yine aynı bölgede hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış bir kanlanma olduğu gösterilmiş, bu bölgenin anormal serotonin modülasyonu ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür.

Beyin kanlanma oranlarını belirten bir diğer yöntem olan NIRS (Near-infrared reflection spectroscopy) tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada ölçülen oksihemoglobin oranlarına göre PB hastalarında olumsuz durumlarda sol frontal bölgede önemli miktarda aktivite azlığının olduğu belirlenmiştir (Akiyoshi ve ark. 2003).



Çalışma sonuçlarına genel olarak bakıldığında, PB'nin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen amigdala, lokus seruleus, periaküduktal gri alan, hipotalamus gibi bölgeler ve bunların etkileşim içinde bulunduğu oluşumlarla ilgili veriler dikkati çekmektedir. Çalışmalarda hastalarda özellikle frontal, temporo-limbik devrelerde işlev bozukluğu bulunduğu dair ortak verilere rastlanmaktadır. Bu bozukluğun altında bu bölgelerin amigdala ve lokus seruleusla olan ilişkilerinin yatıyor olabile-

ceği, PB hastalarındaki hiperventilasyon ile noradrenerjik sistemin ve perakuaduktal gri alanın uyarımı sonucu gelişen vazokonstriksiyonun, kanlanma azlığından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Eren ve ark. 2003, Yüksel 2002).

---

Yazışma adresi: Dr. Serap Erdoğan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, mirageser@yahoo.com

---

### KAYNAKLAR

- Akiyoshi J, Hieda K, Aoki Y ve ark. (2003) Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology*, 47(3):165-170.
- Alonso-Navarro H, Jimenez-Jimenez FR (2007) Panic attack like episodes possibly associated with pramipexole therapy in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 14(5):e1.
- Bailey JE, Argyropoulos SV, Lightman SL ve ark. (2003) Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO2 challenge? *J Psychopharmacol*, 17(3): 252-259.
- Biederman J, Rosenbaum JF, Hirshfeld DR ve ark. (1990) Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 21-26.
- Bueno CH, Zangrossi H Jr, Nogueira RL ve ark. (2005) Panicolytic-like effect induced by the stimulation of GABAA and GABAB receptors in the dorsal periaqueductal grey of rats. *Eur J Pharmacol*, 516(3): 239-246.
- Butler J, O'Halloran A, Leonard BE (1992) The Galway Study of Panic Disorder. II: Changes in some peripheral markers of noradrenergic and serotonergic function in DSM III-R panic disorder. *J Affect Dis*, 26(2):89-99.
- Cameron OG, Abelson JL ve Young EA (2004) Anxious and depressive disorders and their comorbidity: effect on central nervous system noradrenergic function. *Biol Psychiatry*, 56(11): 875-883.
- Coryell W, Pine D, Fyer A ve ark. (2006) Anxiety responses to CO2 inhalation in subjects at high-risk for panic disorder. *J Affect Dis*, 92(1): 63-70.
- Cowley DS, Arana GW (1990) The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47(3): 277-284.
- Crowe RR, Goedken R, Samuelson S ve ark. (2001) Genomewide survey of panic disorder. *Am J Med Genet*, 105(1): 105-109.
- Deakin JFW, Graeff FG (1991) 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol*; 5: 305-315.
- Domschke K, Deckert J, O'donovan MC ve ark. (2007) Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: Ethnic heterogeneity and gender specificity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, Mar 13.
- Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M ve ark. (2006). A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. *Biol Psychiatry*, 60(4): 388-401.
- Eren I, Tükel R, Polat A ve ark. (2003) Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res.*, 30;123(2): 135-143.
- Garakani A, Mathew SJ, Charney DS (2006) Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mt Sinai J Med*, 73(7): 941-949.
- Garvey M, Noyes R, Cook B (1990) Comparison of panic disorder patients with high versus low MHPG. *J Affect Dis*, 20: 7-12.
- Gelernter J, Bonvicini K, Page G ve ark. (2001) Linkage genome scan for loci predisposing to panic disorder or agoraphobia. *Am J Med Genet*, 105(6): 548-557.
- Goldstein RB, Wickramaratne P, Horwath E ve ark. (1997) Familial aggregation and phenomenology of early onset panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 271-278.
- Gorman J M, Kent J, Martinez J ve ark. (2001) Physiological changes during carbon dioxide inhalation in patients with panic disorder, major depression and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 125-131.
- Gorman J M, Kent J, Sullivan GM (2000) Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry*, 157: 493-505.
- Gorwood P, Feingold J, Ades J (1999) Genetic epidemiology and psychistry (I): scope and limitations of family studies. *Case of panic disorder. Encephale*, 25(1): 21-29.
- Graeff FG, Leal CG, Ben CMD ve ark. (2005) Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 77(3): 477-491.
- Gutman DA, Coplan J, Papp L ve ark. (2005) Doxapram-induced panic attacks and cortisol elevation. *Psychiatry Res*, 133(2-3): 253-261.
- Hamilton SP, Slager SL, Heiman GA ve ark. (2002) Evidence for a susceptibility locus for panic disorder near the catechol-O-methyltransferase gene on chromosome 22. *Biol Psychiatry*, 51(7): 591-601.
- Hettema JM, An SS, Neale MC ve ark. (2006) Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorder.

- ders, major depression, and neuroticism. *Mol Psychiatry*, 11(8): 752-762.
- Hosing VG, Schirmacher A, Kuhlenbaumer G ve ark. (2004) Cholecystokinin and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder. *J Neural Transm Suppl.*, 68: 147-56.
- Ise K, Akiyoshi J, Horinouchi Y ve ark. (2003) Association Between the CCK-A Receptor Gene and Panic Disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 118(1):29-31.
- Jhonsen PL, Shekhar A (2006) Panic-prone state induced in rats with GABA dysfunction in the dorsomedial hypothalamus is mediated by NMDA receptors. *J Neurosci*, 26(26): 7093-7104.
- Kennedy JL, Bradwejn J, Koszycki D (1999) Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol Psychiatry*, 4(3): 284-285.
- Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O ve ark. (2005) Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *Am J Psychiatry*, 162(7): 1379-1381.
- Kent JM, Sullivan GM, Rauch SL (2000) The neurobiology of fear: relevance to panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann*, 30:733-742.
- Kluge M, Schussler P, Steiger A (2007) Persistent generalized anxiety after brief exposure to the dopamine antagonist metoclopramide. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61(2): 193-195.
- Kvetnansky R, Micutkova L, Rychkova N ve ark. (2004) Quantitative evaluation of catecholamine enzymes gene expression in adrenal medulla and sympathetic ganglia of stressed rats. *Ann NY Acad Sci*, 1018: 356-369.
- Lam P, Hong CJ, Tsai SJ (2005) Association study of A2a adenosine receptor genetic polymorphism in panic disorder. *Neurosci Lett*, 378(2): 98-101.
- Lee YS, Hwang J, Kim SJ, ve ark. (2006) Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *J Psychiatr Res*, 40(6): 528-534.
- Lingjaerde O (1985) Lactate-induced panic attacks: possible involvement of serotonin reuptake stimulation. *Acta Psychiatr Scand.*, 72(2): 206-208.
- Maron E, Toru I, Must A ve ark. (2007) Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in panic disorder. *Neurosci Lett*, 411(3): 180-184.
- Maron E, Shlik J (2006) Serotonin function in panic disorder: Important, but why? *Neuropsychopharmacology*, 31:1-11.
- Maron E, Nikopensius T, Koks S ve ark (2005) Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psychiatr Genet*, 15(1): 17-24.
- Maron E, Lang A, Tasa G ve ark. (2005) Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8(2): 261-266.
- Meyer JH, Swinson R, Kennedy SH ve ark. (2000) Increased left posterior parietal-temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. *Psychiatry Res*, 15;(3): 133-143.
- Mezzasalma MA, Valença MA ve ark. (2004) Neuroanatomy of panic disorder *Rev Bras Psiquiatr*, 26(3): 202-206.
- Mortimore C, Anderson IM (2000) d-Fenfluramine in panic disorder: a dual role for 5-hydroxytryptamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 149(3): 251-258.
- Nardi AE, Lopes FL, Valença AM ve ark. (2007) Caffeine challenge test in panic disorder and depression with panic attacks. *Compr Psychiatry.*, 48(3): 257-263.
- Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S (1990) Flumazenil provocation of panic attacks: Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 917-925.
- Olsson M, Annerbrink K, Westberg L ve ark. (2004) Angiotensin-related genes in patients with panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 127(1):81-84.
- Pande AC, Pollack MH, Crockatt J ve ark. (2000) Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 20(4):467-471.
- Pine DS, Klein RG, Roberson-Nay R ve ark. (2005) Response to 5% carbon dioxide in children and adolescents: relationship to panic disorder in parents and anxiety disorders in subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 62(1): 73-80.
- Ponnusamy R, Nissim HA, Barad M (2005) Systemic blockade of D2-like dopamine receptors facilitates extinction of conditioned fear in mice. *Learn Mem*, 12(4):399-406.
- Rothe C, Gutknecht L, Freitag C ve ark. (2004) Association of functional 1019C>G 5-HT1A receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 7(2):189-192.
- Sahun I, Gallego X, Gratacos M ve ark. (2006) Differential responses to anxiogenic drugs in a mouse model of panic disorder as revealed by Fos immunocytochemistry in specific areas of the fear circuitry. *Amino Acids*, 20.
- Schruers K, Griez E (2004) The effects of tianeptine or paroxetine on 35% CO2 provoked panic in panic disorder. *J Psychopharmacol*, 18(4): 553-558.
- Shekhar A, Johnson PL, Sajdyk TJ ve ark. (2006) Angiotensin-II Is a Putative Neurotransmitter in Lactate-Induced Panic-Like Responses in Rats with Disruption of GABAergic Inhibition in the Dorsomedial Hypothalamus. *J Neurosci*, 26(36): 9205-9215.
- Smoller JW, Acierno JS Jr, Rosenbaum JF ve ark. (2001) Targeted genome screen of panic disorder and anxiety disorder proneness using homology to murine QTL regions. *Am J Med Genet*, 105(2):195-206.
- Sullivan GM, Apergis J, Gorman JM ve ark. (2003) Rodent doxapram model of panic: behavioral effects and c-Fos immunoreactivity in the amygdala. *Biol Psychiatry*, 15;53(10):863-870.
- Topçuoğlu V, Karabekiroğlu A, Yazgan Ç (2005) Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6:197-205.
- Unschuld PG, Ising M, Erhardt A ve ark. (2007) Polymorphisms in the serotonin receptor gene HTR2A are associated with quantitative traits in panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B(4): 424-429.
- Van Veen JF, Van der Wee NJ, Fiselier J ve ark. (2007) Behavioural effects of rapid intravenous administration of meta-

chlorophenylpiperazine (m-CPP) in patients with generalized social anxiety disorder, panic disorder and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*,

Weissman MM (2000) Family genetic studies of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 157: 493-505.

Wilkinson DJC, Thompson JM, Lambert GW ve ark. (1998) Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest,

under laboratory mental stress, and during panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 511-520.

Woo JM, Yoon KS, Yu BH ve ark. (2004) Catechol O-methyltransferase genetic polymorphism in panic disorder. *Am J Psychiatry*, 159(10): 1785-1787.

Yüksel N (2002) Panik bozukluğunun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 4(Ek 3):14-21.